

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 18.07.95.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 24.01.97 Bulletin 97/04.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : PIERRE FABRE DERMO
COSMETIQUE SOCIETE ANONYME — FR.

72 Inventeur(s) : NAVARRO ROGER et DELAUNOIS
MARLENE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : REGIMBEAU.

54 COMPOSITION CAPILLAIRE A BASE DE MINOXIDIL A FAIBLE TENEUR EN SOLVANT GRAS.

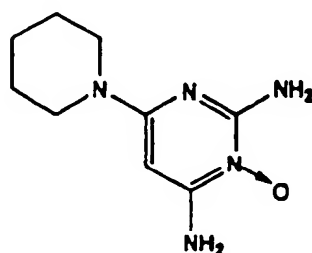
57 L'invention concerne une composition capillaire à base
de Minoxidil à faible teneur en solvant gras pour stimuler la
croissance des kératinocytes et favoriser la repousse des
cheveux, caractérisée en ce qu'elle contient:

0,1 à 3% en poids de Minoxidil,
0,1 à 3% en poids de γ -cyclodextrine,
0,5 à 10% en poids d'un solvant du Minoxidil,
30 à 50% en poids d'un mono-alcool
q.s.p. 100% d'eau.

L'invention concerne une composition capillaire à base de Minoxidil présentant une faible teneur en solvant gras pour stimuler la croissance des kéranocytes et favoriser la repousse des cheveux.

Il est bien connu aujourd'hui, notamment par le brevet US 4 139 619, que l'utilisation du Minoxidil par voie topique externe permet par traitement du cuir chevelu d'arrêter la chute des cheveux et de permettre leur repousse. De nombreux travaux cliniques ont démontré l'intérêt d'un tel produit et plusieurs spécialités ont été commercialisées à ce jour.

Le Minoxidil ou 6-(1-pipéridinyl)-2,4 pyrimidine diamine 3 oxyde, de formule :



de par sa solubilité très faible en milieu aqueux, doit être associé à un mélange de solvants peu polaires afin de permettre une excellente solvataion et une bonne pénétration vers le bulbe pileux.

Dans le brevet américain précité, on a proposé d'utiliser des solvants du type glycol, comme le propylène glycol ou le polyéthylène glycol ou des solvants du type N-méthyl pyrrolidone. Ces produits non volatils permettent de maintenir en solution le principe actif et assurer une bonne pénétration.

On a aussi décrit des formules utilisant des véhicules du type émulsion où le Minoxidil est soit dissous, soit dispersé sous forme de solution dans les produits plus lipophiles comme des esters de sorbitan ou des alcools gras éthoxylés.

Il existe aussi des onguents associant le Minoxidil à des corps gras comme la lanoline, les huiles de paraffine et la vaseline.

Cependant, ces solvants confèrent un caractère gras et non esthétique au cheveu et il est bien clair que ces formulations sont très difficiles à utiliser, car leur usage sur le cuir chevelu est très désagréable.

L'utilisateur lorsqu'il utilise ces lotions sur un long terme finit par cesser le traitement car si les résultats dans le domaine de la repousse sont remarquables, l'aspect huileux et non esthétique de la chevelure le font

renoncer au traitement ou tout au moins espacer l'utilisation de la lotion et bien sûr en perdre les bénéfices.

Dans le but d'améliorer ces formulations, on a proposé des formulations associant des solvants de poids moléculaire variant de 200 à 600, comme le propylène glycol ou le polyéthylène glycol, la N-méthyl pyrrolidone ou l'éther monoéthylique du diéthylène glycol, à l'alcool éthylique ou isopropylique. Ces solvants associés entre eux permettent de solubiliser le Minoxidil et d'assurer sa stabilité dans le temps. Ces formulations contiennent encore cependant des doses importantes de propylène glycol (30 %).

Il est bien connu que malgré la motivation de l'utilisateur, même les lotions associant alcool éthylique et propylène glycol qui sont considérées comme les produits les moins désagréables, sont abandonnées, car les cheveux sont rapidement gras, brillants et d'aspect peu esthétique.

Une solution évidente consisterait à remplacer le polyalcool par un autre alcool, mais la formulation d'une lotion alcool éthylique/eau conduit à l'insolubilité du Minoxidil à 2 % dans un mélange 50/50.

On mentionnera également la demande de brevet non publiée FR 94 03338 déposée le 22 Mars 1994 et relative à une composition capillaire contenant :

0,1 à 3 % en poids de Minoxidil,
0,1 à 3 % en poids de cyclodextrine,
0,5 à 10 % en poids d'un solvant du Minoxidil,
30 à 50 % en poids d'un alcool,
q.s.p. 100 % d'eau.

Les cyclodextrines explicitement mentionnées sont les α -cyclodextrines, les β -cyclodextrines, les β -cyclodextrines partiellement méthylées et les hydroxypropyl- β -cyclodextrines, seules ou en mélange.

Par rapport aux lotions classiques qui utilisent des associations alcool/polyalcool, le but de cette invention est la réalisation d'une lotion capillaire agréable d'utilisation, tout en utilisant une quantité beaucoup plus faible de polyalcool, notamment le propylène glycol.

On a maintenant trouvé que les compositions capillaires à base de Minoxidil comprenant en tant que cyclodextrine, une γ -cyclodextrine permettrait de remplacer celles comprenant les cyclodextrines mentionnées dans la demande de brevet FR 94 03338 précitée.

La composition capillaire selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle contient :

0,1 à 3 % en poids de Minoxidil,
0,1 à 3 % en poids d'une γ -cyclodextrine,
0,5 à 10 % en poids d'un solvant du Minoxidil,
30 à 50 % en poids d'un mono-alcool,
q.s.p. 100 % d'eau.

5 Selon un autre aspect de la présente invention, la quantité de γ -cyclodextrine présente dans la composition capillaire est telle qu'elle permet de diminuer substantiellement la quantité de solvant du Minoxidil qu'il serait normalement nécessaire d'ajouter pour obtenir une solubilité comparable du
10 Minoxidil en absence de ladite cyclodextrine.

Par γ -cyclodextrine, on entend notamment des composés cycliques naturels consistant en 8 motifs (γ) (1 \rightarrow 4) D-glucopyranosidiques, soit sous forme non substituée, soit sous forme substituée, par exemple par des groupes amino ou carboxy. Les γ -cyclodextrines peuvent être présentes seules ou en
15 mélanges.

On préférera la γ -cyclodextrine non modifiée dont la solubilité dans l'eau est notamment de l'ordre de 23 %.

Les solvants du Minoxidil sont ceux qui sont généralement connus pour présenter une telle propriété, à savoir les dérivés glycoliques ou la N-méthyl pyrrolidone ou les éthers monoéthyliques de diéthylène glycol.
20

Parmi les dérivés glycoliques, on citera à titre indicatif le propylène glycol, l'éthylène glycol, le dipropylène glycol et en général tous les polyéthylènes glycols de poids moléculaire variant de 200 à 600.

Le propylène glycol est néanmoins le glycol préféré pour la
25 réalisation des compositions selon l'invention.

De préférence, la composition contient de 2 à 8 % de solvant du Minoxidil.

De préférence encore, la composition contient 0,5 à 2,5 % en poids de Minoxidil.

30 Parmi les mono-alcools, on peut citer les alcools en C_2 - C_4 et notamment l'alcool éthylique ou l'alcool isopropylique.

Lors d'essais effectués sur des patients en utilisant différentes lotions selon la présente invention, on a trouvé que les compositions capillaires selon l'invention présentaient des qualités particulièrement
35 intéressantes après application, en ce qui concerne les trois aspects suivants :

- aspect non gras,
- temps de séchage de 5 minutes environ,

- facilité de coiffage.

Par ailleurs, 30 minutes après application, la chevelure présentait un aspect naturel, c'est-à-dire que les cheveux étaient "non gras", gonflants, non ternes, doux et faciles à coiffer.

5 Le lendemain des applications, ce même aspect était parfaitement conservé.

L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique contre l'alopécie consistant à appliquer une dose journalière efficace de Minoxidil sous la forme d'une composition telle que décrite
10 précédemment.

La préparation des compositions selon l'invention s'effectue par mélange des différents ingrédients et plus précisément par dissolution du Minoxidil dans la phase alcoolique puis ajout de la γ -cyclodextrine, dudit solvant du Minoxidil et enfin de l'eau.

15 La lotion obtenue est limpide agréable à utiliser, non grasse et non collante.

Afin d'obtenir un séchage rapide de la composition et la meilleure tolérance possible, la composition doit de préférence avoir un degré alcoolique inférieur à 55 % en volume.

20 Les exemples ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1

On réalise par dissolution de Minoxidil dans de l'alcool éthylique à
25 95 v/v puis ajout des autres ingrédients, une composition comprenant :

- . Minoxidil 2 g
- . γ -cyclodextrine (non modifiée) 1 g
- . Alcool éthylique à 95 v/v ... 42,3 g
- . Propylène glycol 5 g
- 30 . Eau purifiée qsp 100 ml.
- . La γ -cyclodextrine présente une solubilité dans l'eau de 23 %.

Exemple 2

On réalise selon le mode opératoire de l'exemple 1 la composition suivante :

- . Minoxidil 1 g
- 5 . γ -cyclodextrine (non modifiée) 1 g
- . Alcool éthylique à 95 v/v ... 40 g
- . Propylène glycol 10 g
- . Eau purifiée qsp 100 ml.
- . La γ -cyclodextrine présente une solubilité dans l'eau de 23 %.

10

Exemple 3 (comparatif)

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, on réalise la composition suivante :

- . Minoxidil 2 g
- 15 . Alcool éthylique à 95 v/v 30 g
- . Propylène glycol 30 g
- . Eau purifiée qsp 100 ml.

Exemple 4 - Essai sur le cuir chevelu

- 20 Les expériences décrites ci-après ont pour objet d'évaluer comparativement l'acceptabilité cosmétique et l'efficacité des compositions de lotion capillaire des exemples 1 à 3.

L'essai monocentrique a été effectué dans un centre spécialisé sur 12 sujets masculins en double aveugle, randomisé, réalisé en hémi-tête.

- 25 . L'essai a duré 8 jours.
- . La quantité de composition appliquée par hémi-tête était de 0,5 ml.

- 30 Les compositions des exemples 1 et 2 ont un temps de séchage de cinq minutes environ et se sont révélées satisfaisantes en ce qui concerne l'aspect non gras de cheveux et la facilité de coiffage de ceux-ci. Ainsi, 30 minutes après l'application, la chevelure a un aspect naturel, les cheveux sont gonflants, "non gras", non ternes, doux, faciles à coiffer.

. Le lendemain des applications, ces cheveux restent "non gras", "non alourdis", gonflants, doux, brillants, faciles à coiffer, d'aspect naturel.

- 35 La composition de l'exemple 1 s'est révélée la plus intéressante.

Les problèmes rencontrés avec la composition de l'exemple 3 sont les suivants :

- . Temps de séchage supérieur à 30 minutes,
- . Aspect "gras" des cheveux.

Les compositions des exemples 1 et 2 selon l'invention se sont révélées, à quantité égale de Minoxidil, aussi efficaces que les mêmes
5 compositions de l'art antérieur.

REVENDICATIONS

1. Composition capillaire pour stimuler la croissance des kératinocytes et favoriser la repousse des cheveux, caractérisée en ce qu'elle contient :
 - 5 0,1 à 3 % en poids de Minoxidil,
 - 0,1 à 3 % en poids d'une γ -cyclodextrine,
 - 0,5 à 10 % en poids d'un solvant du Minoxidil,
 - 30 à 50 % en poids d'un mono-alcool,
 - q.s.p. 100 % d'eau.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la γ -cyclodextrine est non modifiée.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient 2 à 8 % en poids d'un solvant du Minoxidil.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée
 - 15 en ce qu'elle contient entre 0,5 et 2,5 % en poids de Minoxidil.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le mono-alcool est choisi dans le groupe constitué par l'alcool éthylique et l'alcool isopropylique.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée
 - 20 en ce que le solvant du Minoxidil est choisi parmi les polyéthylène glycols de poids moléculaire variant de 200 à 600.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le solvant du Minoxidil est le propylène glycol.

EPO FORM 1503-03.02 (P04C13)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU 99/00294

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report	Patent Family Member
<u>US 5183817</u>	EP 71598, WO 8202833
<u>US 4866067</u>	None.
<u>WO 8302558</u>	US 5514672, US 5183817, EP 71598
<u>JP 07048230</u>	None
END OF ANNEX	